

树突状细胞与冠状动脉严重狭窄的关系 及辛伐他汀的干预作用

李传昶^{1,3}, 刘薇², 易军¹, 蒲晓群¹, 杨天伦¹, 谢启应¹, 莫龙¹, 陈晓彬¹

(中南大学 1. 湘雅医院心内科, 2 卫生部生殖与干细胞工程重点研究室, 3 湘雅医院老年病科, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 冠状动脉; 动脉粥样硬化; 树突状细胞; 辛伐他汀

[摘要] 目的 探讨冠状动脉严重狭窄患者动脉粥样硬化与树突状细胞关系及辛伐他汀免疫干预作用的可能机制。方法 根据选择性冠状动脉造影结果, 20例冠状动脉正常, 无明显动脉粥样硬化斑块者为阴性对照组; 20例冠状动脉严重狭窄, 未服用他汀类药物者为动脉粥样硬化组; 20例冠状动脉严重狭窄, 服用辛伐他汀 40 mg/d 连续 30天以上者为辛伐他汀组。分别抽取冠状动脉血 20 mL, 采用密度梯度离心法分离单个核细胞, 行树突状细胞体外培养扩增, 采用流式细胞术检测树突状细胞免疫表型、平均荧光强度、刺激 T 淋巴细胞增殖能力的刺激指数; 动脉粥样硬化组分为 B1、B2 两个亚组, B2 组在树突状细胞培养第 5 天时加入 100 μmol/L 辛伐他汀, 其他培养与检测方法相同。结果 冠状动脉血分离单个核细胞后经体外培养与扩增, 均成功培养出典型树突状细胞, 各组树突状细胞形态无差异; 与阴性对照组比较, B1 组 CD1a 阳性细胞比例、CD1a 与 CD80、CD83、CD86 双阳性细胞比例、平均荧光强度、收获细胞总数、树突状细胞数量和刺激指数均明显增高 ($P < 0.05$); 与 B1 组比较, B2 组收获细胞总数无差异, 但 CD1a 阳性细胞比例、CD1a 与 CD80、CD83、CD86 双阳性细胞比例、平均荧光强度、树突状细胞数量和刺激指数均显著降低 ($P < 0.05$); 与 B1 组比较, 辛伐他汀组 CD1a 阳性细胞比例、CD1a 与 CD80、CD83、CD86 双阳性细胞比例、平均荧光强度、收获细胞总数、树突状细胞数量和刺激指数均显著降低 ($P < 0.05$)。结论 冠状动脉严重狭窄的冠心病患者病变冠状动脉中树突状细胞数量与表达强度显著升高, 成熟度与刺激 T 淋巴细胞增殖能力增强, 树突状细胞在冠状动脉严重狭窄病变中起着重要作用; 辛伐他汀可抑制树突状细胞的定向分化, 减少树突状细胞的数量, 降低表达强度, 抑制树突状细胞的成熟, 降低树突状细胞刺激 T 淋巴细胞增殖的能力。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Dendritic Cells and Severe Coronary Stenosis and the Effect of Simvastatin Intervention

LI Chuan-Chang^{1,3}, LIU Wei², YI Jun¹, PU Xiao-Qun¹, YANG Tian-Lun¹, XIE Qi-Ying¹, MO Long¹, and CHEN Xiao-Bin¹

(1 Department of Cardiology, Xiangya Hospital; 2 Key Lab of Human Reproduction and Stem Cell Engineering of Ministry of Public Health, Central South University; 3 Department of Geriatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery; Atherosclerosis; Dendritic Cell; Simvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between dendritic cells and severe atherosclerosis (As) of coronary heart disease patients and explore the possible immune mechanisms of Simvastatin. **Methods** According to the results of selective coronary angiography, 20 negative control (no obvious atherosclerosis group A), 20 severe coronary heart disease patients with severe coronary stenosis without any statins (As group group B) and 20 severe coronary heart disease patients with severe coronary stenosis with simvastatin 40 mg daily for at least 30 days (Simvastatin group group C). 20 mL blood samples were extracted through the angiographic catheter. Density gradient centrifugation was used to separate mononuclear cells (MNC). MNC were cultured in vitro and differentiated to DC in vitro. In B2 group, 100 μmol/L Simvastatin were added on day 5. Flow cytometry was used to detect the immune characteristics of DC. Percent of CD1a⁺, CD1a⁺ CD80⁺, CD1a⁺ CD83⁺, CD1a⁺ CD86⁺ cells and the mean fluorescent intensity (MFI) were measured and recorded. **Results** After in vitro proliferation, mononuclear cells from coronary artery could differentiate into dendritic cells and the morphology of DC did not differ between groups. Compared with negative controls, the percent of CD1a⁺, CD1a⁺ CD80⁺, CD1a⁺ CD83⁺, CD1a⁺ CD86⁺ cells, MFI, MNC number, DC number and stimulation index (SI) in group B1 were significantly increased ($P < 0.05$); Compared with group B1, the MNC number in group B2 was

[收稿日期] 2009-07-13 [修回日期] 2009-12-21

[基金项目] 湖南省卫生厅科研基金 (B2006-023) 资助

[作者简介] 李传昶, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病介入诊断与治疗研究, E-mail 为 lichuanchang@sina.com。通讯作者刘薇, 博士, 教授, 主要从事生殖与干细胞研究工作; 易军, 博士, 主要从事心血管疾病介入诊断与治疗研究。

not significantly higher but the percent of CD1a⁺, CD1a⁺CD80⁺, CD1a⁺CD83⁺, CD1a⁺CD86⁺ cells MFI DC number and stimulation index (SI) were decreased significantly ($P < 0.05$); Compared with group B1, the percent of CD1a⁺, CD1a⁺CD80⁺, CD1a⁺CD83⁺, CD1a⁺CD86⁺ cells MFI MNC number DC number and stimulation index (SI) in group C were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** In coronary heart diseases with severe stenosis the number of dendritic cells and the expression of CD molecules increased significantly, the maturation and stimulation intensity enhanced and DC played a key role in the severe stenosis of coronary atherosclerosis. Simvastatin could inhibit the differentiation of DC, decrease the number of DC, reduce the expression intensity, inhibit the maturation of DC and thus reduce the stimulation function of DC.

研究表明炎症与免疫在动脉粥样硬化形成过程中起着十分重要的作用^[1-3],炎症反应贯穿于动脉粥样硬化起始、病变进展及斑块破裂和血栓形成的全过程;他汀类药物除降低胆固醇外,还具有抑制血管内皮的炎症反应,改善血管内皮功能,延缓动脉粥样硬化进展的作用;树突状细胞(DC)是目前已知的功能最强大的专职抗原提呈细胞(APC),是机体免疫反应的始动者,在免疫反应中起十分重要的作用。研究表明DC可能参与了动脉粥样硬化的早期免疫反应,在动脉粥样硬化的发生发展中可能起重要作用^[4-6]。本研究检测冠状动脉严重狭窄的冠心病患者和冠状动脉正常者冠状动脉中DC的形态、数量、免疫表型和功能状态,并采用辛伐他汀进行体内和体外细胞培养干预,探讨冠状动脉严重狭窄患者DC与冠状动脉粥样硬化病变的关系及他汀类药物对动脉粥样硬化的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

所有研究对象均经选择性冠状动脉造影证实,冠状动脉正常,无明显动脉粥样硬化斑块者20例,为阴性对照组;冠状动脉严重狭窄,未服用他汀类药物者20例,为动脉粥样硬化组;冠状动脉严重狭窄,服用辛伐他汀40 mg/d连续30天以上者20例,为辛伐他汀组;冠状动脉严重狭窄入选标准:左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)和右冠状动脉(RCA)三支主要冠状动脉中至少一支直径狭窄 $\geq 95\%$;排除标准:①近一个月内有急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI);②既往曾接受过冠状动脉介入治疗(PCI)或外科冠状动脉旁路移植手术(CABG)治疗;③合并冠状动脉心肌桥或先天性心脏病;④合并瓣膜性心脏病;⑤合并感染、肿瘤或自身免疫性疾病;⑥严重肝肾功能不全;⑦服用激素和免疫抑制剂者。动脉粥样硬化组分为B1、B2两个亚组,B2组在培养第5天时加入100 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀,其他培养与检测方法相同。详细采集研究对象临床资料,包括性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、高脂血症史、吸烟史及相关用药情况。

1.2 标本采集

经CAG检查符合入选标准者,经冠状动脉造影导管从病变冠状动脉内抽血20 mL,如左右冠状动脉均有 $\geq 95\%$ 的狭窄病变,则从病变最严重一侧冠状动脉内采取动脉血标本;如左右冠状动脉狭窄程度相同,则从任意一侧冠状动脉内采取血标本;对照组从任意一侧冠状动脉内采取动脉血标本。

1.3 主要试剂

rhGM-CSF、rhTNF- α 和rhIL-4为R&D公司产品,PE-CD1a为Biollegend公司产品,PE-cy5-CD80、PE-cy5-CD83和PE-cy5-CD86为Bioscience公司产品,RPMI-1640培养基为Gibco公司产品,胎牛血清为四季青公司产品,淋巴细胞分离液为天津TBD公司产品,双甲基噻唑一二苯基溴化四氮唑兰(MTT)、二甲基亚砷(DMSO)和丝裂霉素C为Sigma公司产品,辛伐他汀为美国默克公司无偿提供。

1.4 冠状动脉血单个核细胞分离

以淋巴细胞分离液(Histopaque-1077,比重1.077)密度梯度离心法分离冠状动脉血单个核细胞(1:1,2000 r/min,20 min),离心洗涤2次后,悬浮于RPMI-1640培养基,行DC体外培养与扩增。

1.5 冠状动脉血树突状细胞的体外培养扩增

将冠状动脉血单个核细胞悬液移入细胞培养24孔板中,每孔加入单个核细胞 1×10^6 个,按rhGM-CSF 100 $\mu\text{g/L}$ 、rhIL-4 50 $\mu\text{g/L}$ 终浓度加入细胞因子,第6天加入rhGM-CSF 100 $\mu\text{g/L}$ 、rhIL-4 50 $\mu\text{g/L}$ 、rhTNF- α 100 $\mu\text{g/L}$ 终浓度为1 mL。隔日半量换液,在37℃、饱和湿度、5% CO₂孵育箱中培养9天;B2组于培养的第5天加入100 $\mu\text{mol/L}$ 辛伐他汀,其他培养条件与方法相同。

1.6 树突状细胞形态观察、记数、免疫表型和平均荧光强度检测

冠状动脉血DC培养过程中,隔日观察DC的形态变化,并在倒置相差显微镜下摄片;在培养至第9天时收集细胞,收获细胞后采用血球计数板直接计数,培养扩增后收获细胞总数;采用扫描电镜与透射电镜检测细胞形态;用流式细胞仪作CD1a、CD1aCD80、CD1aCD83、CD1aCD86免疫表型检测和

平均荧光强度 (MFI) 检测。

1.7 树突状细胞刺激同种异体混合淋巴细胞反应

取另一份正常人外周静脉血, 以淋巴细胞分离液分离获得单个核细胞, 洗涤 3 次后以含 10% 胎牛血清 (FBS) 的 RPMI-1640 培养基悬浮, 作为同种异体淋巴细胞。DC 悬液用含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养基悬浮, 加入丝裂霉素 C (25 mg/L), 37℃ 孵育 20 min, RPMI-1640 培养基悬浮, 以 1×10^4 /孔加入 96 孔板平底培养板中, 每组复孔 3 个, 每孔再加入同种淋巴细胞 1×10^5 , 终体积 200 μ L (混合细胞组)。同时设一刺激组和反应组, 刺激组仅为 DC, 未加淋巴细胞; 而反应组仅为淋巴细胞, 未加 DC。选择 630 nm 波长, 在分光光度计上测定各孔 OD 值, 结果以 3 孔 OD 值的均值表示。计算 DC 刺激指数 (SI), $SI = (\text{混合细胞组 OD 值} - \text{刺激细胞组 OD 值}) / \text{反应细胞组 OD 值}$ 。

1.8 统计学方法

主要统计指标均进行正态性检验, 正态分布的各统计指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用 t 检验和 χ^2 检验; 组间率的比较采 χ^2 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析和协方差分析。

2 结果

2.1 病例资料

全部入选研究对象共 60 例, 58 例经桡动脉途径完成了选择性 CAG, 2 例桡动脉途径失败, 改行股动脉途径完成选择性 CAG。各组年龄、性别、高血压、高血脂病史、吸烟史差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 动脉粥样硬化组与辛伐他汀组糖尿病史、使

用硝酸酯类及 ACEI/ARB 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 树突状细胞的形态

各组均培养出形态典型的 DC (图 1), 各组冠状动脉血中 DC 形态无差异。

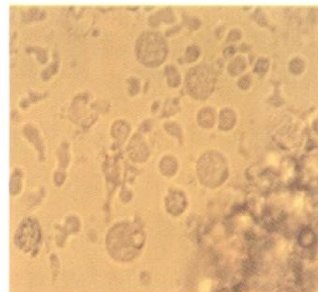


图 1 典型树突状细胞 培养第 9 天, 树突状细胞一般体积较大, 胞体不规则, 细胞表面有长短不一, 粗细不等, 分布不均匀的树突状突起。

2.3 树突状细胞数量、免疫表型及平均荧光强度

与阴性对照组比较, 动脉粥样硬化 B1 组 CD1a 阳性细胞比例、CD1a 与 CD80、CD83、CD86 双阳性细胞比例、MFI 收获细胞总数、DC 数量和 SI 均明显增高 ($P < 0.05$); 与 B1 组比较, B2 组收获细胞总数无差异, 但 CD1a 阳性细胞比例、CD1a 与 CD80、CD83、CD86 双阳性细胞比例、MFI DC 数量和 SI 均显著降低 ($P < 0.05$); 与 B1 组比较, 辛伐他汀组 CD1a 阳性细胞比例、CD1a 与 CD80、CD83、CD86 双阳性细胞比例、MFI 收获细胞总数、DC 数量和 SI 均显著降低 ($P < 0.05$, 表 1、图 2 和 3)。

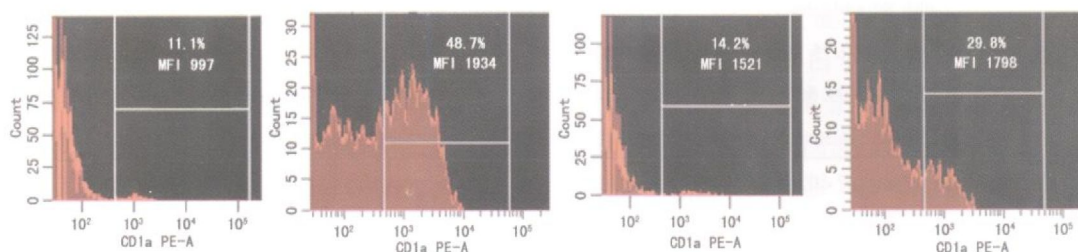


图 2 冠状动脉血培养后 CD1a 阳性细胞率和平均荧光强度 从左至右为阴性对照组、动脉粥样硬化 B1 组、动脉粥样硬化 B2 组、辛伐他汀组。

2.4 树突状细胞的同种异体混合淋巴细胞反应

各组患者体外培养的 DC 对同种异体淋巴细胞具有明显的刺激作用, 具有刺激 T 淋巴细胞增殖的能力, 与阴性对照组比较, B1 组 SI 显著增高 ($P <$

0.01), 表明冠状动脉粥样硬化患者冠状动脉血中培养 DC 对同种异体 T 淋巴细胞的刺激作用增强; 与 B1 组比较, B2 组、辛伐他汀组 SI 显著降低 ($P < 0.01$), 提示口服辛伐他汀和在培养过程中加入辛伐

他汀均可降低培养所得 DC 对 T 淋巴细胞的刺激强度, 减低 DC 刺激同种异体 T 淋巴细胞增殖的能力 (表 1)。

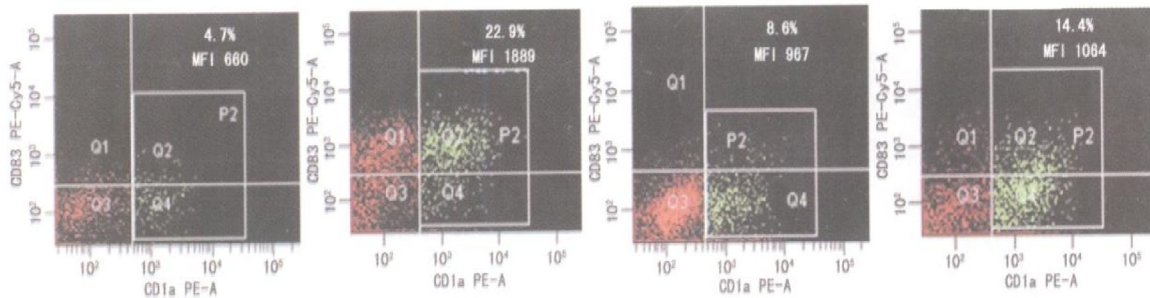


图 3 冠状动脉血培养后 DC 表型和平均荧光强度 从左至右为阴性对照组、动脉粥样硬化 B1 组、动脉粥样硬化 B2 组、辛伐他汀组。

表 1. 一般资料和树突状细胞数量、免疫表型、平均荧光强度及刺激指数

指 标	阴性对照组 (n = 20)	动脉粥样硬化 B1 组 (n = 20)	动脉粥样硬化 B2 组 (n = 20)	辛伐他汀组 (n = 20)
年龄 (岁)	59.8 ± 7.3	64.8 ± 7.2	64.8 ± 7.2	61.8 ± 7.9
男性 (例)	12 (60.0%)	13 (65.0%)	13 (65.0%)	15 (75.0%)
高血压 (例)	9 (45.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)	14 (70.0%)
糖尿病 (例)	0 (0.0%)	5 (25.0%)	5 (25.0%)	6 (30.0%)
吸烟	8 (40.0%)	8 (40.0%)	8 (40.0%)	9 (45.0%)
高脂血症 (例)	10 (50.0%)	10 (50.0%)	10 (50.0%)	8 (40.0%)
硝酸酯类 (例)	2 (10.0%)	17 (85.0%)	17 (85.0%)	16 (80.0%)
ACEI/ARB (例)	4 (20.0%)	12 (60.0%)	12 (60.0%)	16 (80.0%)
CD1a	13.33 ± 1.67	45.25 ± 6.31 ^a	15.61 ± 4.03 ^b	26.22 ± 3.93 ^b
MFI	1142.45 ± 114.45	2242.30 ± 375.55 ^a	1182.65 ± 239.00 ^b	1420.80 ± 217.11 ^b
MNC (× 10 ⁶)	0.72 ± 0.27	4.25 ± 1.40 ^a	4.16 ± 0.89	2.59 ± 0.49 ^b
DC (× 10 ⁶)	0.096 ± 0.04	1.92 ± 0.72 ^a	0.66 ± 0.26 ^b	0.67 ± 0.14 ^b
CD80	5.79 ± 1.40	20.05 ± 3.40 ^a	10.25 ± 2.64 ^b	15.72 ± 3.83 ^a
MFI	660.95 ± 186.67	1843.95 ± 345.33 ^a	1003.40 ± 149.41 ^b	1233.45 ± 307.08 ^b
CD83	5.31 ± 1.22	16.77 ± 3.89 ^a	9.95 ± 2.74 ^b	12.33 ± 2.96 ^b
MFI	681.80 ± 142.66	1514.15 ± 428.37 ^a	913.85 ± 125.38 ^b	1071.00 ± 182.88 ^b
CD86	5.17 ± 0.75	18.94 ± 3.88 ^a	9.51 ± 1.83 ^b	13.23 ± 2.26 ^b
MFI	665.45 ± 99.55	1644.75 ± 416.74 ^a	842.60 ± 103.50 ^b	1043.10 ± 196.59 ^b
SI	1.35 ± 0.32	5.16 ± 2.32	1.69 ± 0.51	2.69 ± 0.97

a 为 $P < 0.05$ 与阴性对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与动脉粥样硬化 B1 组比较。

3 讨论

DC 主要来源于骨髓中的 CD34⁺ 祖细胞, 是目前已知的功能最强大的抗原提呈细胞, 在免疫应答的诱导中发挥十分关键的作用^[7]。DC 的发育可分为三个阶段: 分别为前体细胞、未成熟细胞和成熟细胞。DC 前体细胞离开骨髓后随血液到达靶组织, 分布到抗原可能入侵的部位, 同时摄取周围微环境中

的抗原性物质, 并在细胞表面表达。此时的 DC 仍处于未成熟状态, 没有激活 T 淋巴细胞的能力。只有当 DC 在趋化因子的作用下, 离开非淋巴组织, 进入外周淋巴组织, 才能完成成熟过程。因此在体循环、肺循环和冠状循环过程中, DC 的数量、成熟度和功能状态都可能发生变化。DC 在外周血和骨髓中含量极低。用 GM-CSF、TNF- α 培养来源于骨髓或者脐血的造血干细胞可诱导其向 DC 分化并使其扩

增^[7],但骨髓及脐血来源有限,且骨髓和脐血中 DC 数量少,同时存在 HLA 配型等问题。研究发现单个核细胞一方面以稳定的状态向巨噬细胞分化;另一方面,在特殊情况下,单核细胞可出现定向分化。如在有 GM-CSF、IL-4 存在时,单核细胞向树突细胞分化,而在有脂多糖存在时,单核细胞向巨噬细胞分化^[7]。Roman 等^[8]采用 GM-CSF、IL-4 诱导单个核细胞分化的方法,从 40 mL 外周血中获得了 3×10^6 的 DC,认为 GM-CSF、IL-4 可有效诱导外周血中单个核细胞定向分化为 DC。本研究采用 GM-CSF、IL-4 诱导的方法从冠状动脉血中成功培养出形态典型,具有刺激 T 淋巴细胞增殖能力的 DC,各组冠状动脉血中 DC 形态无差异,提示口服辛伐他汀和 DC 培养过程中加入辛伐他汀,对培养 DC 的形态均无影响。

近年来大量的研究结果表明,炎症和免疫机制参与了动脉粥样硬化的发生,而 DC 在动脉粥样硬化的炎症和免疫反应机制中起着十分关键的作用^[1-5,9]。

DC 要在动脉粥样硬化形成与进展中发挥其抗原提呈作用,必须能够通过血管壁游走。Weis 等^[10]等通过体外培养发现,DC 的黏附和迁移受内皮功能变化的影响,损伤内皮功能的因素可增加 DC 黏附和迁移。由于损伤内皮功能的因素恰恰是促进动脉粥样硬化发生的因素,所以内皮损伤因子有可能通过增加 DC 的黏附和迁移而促进动脉粥样硬化的发生。本研究结果发现,在冠状动脉严重狭窄患者中,病变冠状动脉内 DC 数量显著增加,CD1a 阳性细胞比例和 MFI 均增高,同时 CD1a 与 CD80、CD83、CD86 双阳性细胞比例明显增高,提示在冠状动脉严重狭窄病变阶段中不仅有 DC 数量的增多,同时成熟度更高,表达强度更强,DC 在冠状动脉严重狭窄病变中发挥重要影响。

他汀除具有调节血脂的作用外,还有抑制血管内皮的炎症反应,改善血管内皮功能,稳定粥样斑块的作用。有学者提出冠状动脉粥样硬化为动脉粥样硬化性炎症引起,急性冠状动脉综合征 (ACS) 的发生与动脉粥样硬化性炎症引起粥样斑块的不稳定密切相关^[11]。他汀类药物越来越受到人们的关注,其对稳定粥样斑块,预防 ACS 的发生,延缓冠状动脉粥样硬化的进程具有重要意义。Schonbeck 等^[12]发现他汀类可抑制 CD40/CD40L (CD40 配体) 的表达和刺激后 CD40L 的表达,抑制 CD40L 诱导的前炎症反应。不同类型的他汀类药物均具有相似的抗炎作用^[13,14],无论是稳定型心绞痛患者还是不稳定型

心绞痛患者和急性心肌梗死 (AMI) 患者,他汀类药物均可通过降脂外作用发挥益处^[15-18]。他汀类药物可调节免疫反应在炎症斑块中的作用。Neuhaus 等^[19]通过细胞实验,发现他汀类可作为免疫调节因子,下调 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的细胞因子受体,影响免疫调节过程。Cipollone 等^[20]研究发现人体动脉粥样硬化斑块中,经辛伐他汀治疗后,巨噬细胞、T 淋巴细胞明显减少。除了抗炎作用外,他汀类药物还具有抑制平滑肌细胞增殖,促进斑块稳定,抑制继发血栓形成和改变局部凝血纤溶平衡的作用^[21-23]。他汀类药物还具有与炎症、内皮功能、心肌再灌注、凝血和稳定易损斑块相关的不依赖于胆固醇降低的直接或间接心血管保护作用^[24,25],这种保护作用在应用他汀类药物治疗的早期即可表现出来,在总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇降低前就可发挥其对心血管的保护作用。

本研究结果发现,在冠状动脉严重狭窄患者中,冠状动脉血单个核细胞体外培养扩增过程中加入 100 μ mol/L 浓度辛伐他汀后,收获细胞总数无差异,但 CD1a 阳性细胞比例、MFI 和 DC 数量均显著降低,差异有统计学意义,表明在细胞培养中加入辛伐他汀可以抑制 DC 的定向分化与成熟程度,降低其对 CD80、CD83、CD86 表达强度;同样,在口服辛伐他汀治疗组患者中,CD1a 阳性细胞比例、MFI 收获细胞总数和 DC 数量均降低,表明口服辛伐他汀可以抑制 DC 的定向分化,降低其对 CD80、CD83、CD86 表达强度,降低培养 DC 的成熟程度。细胞培养中加入辛伐他汀和口服辛伐他汀均可抑制 CD1a 阳性细胞比例、MFI 和 DC 数量,但在细胞培养中辛伐他汀不能降低收获细胞总数,而口服辛伐他汀可以显著降低收获细胞总数,其可能的原因是:一方面介导 DC 迁移的关键因子是趋化性细胞因子,包括单核细胞趋化蛋白 (MCP)、巨噬细胞炎症蛋白 (MIP)、活化 T 细胞分泌的趋化因子 (RANTES),口服辛伐他汀后,辛伐他汀可能在体内通过降低 MIP 与 MCP 水平而抑制 DC 的迁移;而在细胞培养中,由于没有 MIP 与 MCP 的影响,因而其收获细胞总数较口服辛伐他汀者为高;另一方面微环境在 DC 的迁移与分化过程中亦有重要意义,体外培养与体内微环境存在差异,这也可能对辛伐他汀的作用产生影响。

成熟 DC 的功能特点是体外激发混合淋巴细胞反应和抗原提呈能力强,但摄取和加工抗原的能力明显降低。随着 DC 的分化成熟,DC 逐渐丧失了摄取、加工、处理抗原的能力,表达高水平的 MHC iv /

③类分子及共刺激分子,从而获得递呈抗原,刺激机体产生免疫应答能力。在T淋巴细胞增殖反应中,DC是重要的辅佐细胞,在混合淋巴细胞反应中,DC作为刺激细胞,其作用可通过反应细胞的增殖得以显示。本研究结果发现,加入辛伐他汀培养的B2组SI显著低于B1组,口服辛伐他汀治疗组SI亦显著低于未服他汀治疗的B1组,表明患者体外培养的DC有刺激T淋巴细胞增殖的能力,而辛伐他汀可以降低DC刺激T淋巴细胞增殖的能力。

由于临床操作的实际困难,本研究没有对口服辛伐他汀治疗患者进行治疗前后冠状动脉血中DC数量、成熟度与功能状态的比较研究;同时本研究病例数较少,研究结果仍待更大样本随机双盲对照临床研究的证实。

[参考文献]

- [1] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 1685-695.
- [2] Bobryshev YV. Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance [J]. *Eur Heart J*, 2005, **26**: 1700-704.
- [3] 陈瑗, 周玫. 氧化应激-炎症在动脉粥样硬化发生发展中作用研究的新进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16** (10): 757-762.
- [4] Bobryshev YV, Lord RS. Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima: Contacting interactions of vascular dendritic cells in athero-resistant and athero-prone areas of the normal aorta [J]. *Arch Histol Cytol*, 1995, **58** (3): 307-322.
- [5] 梁春, 罗育坤, 王克强, 等. 血管树突状细胞在人主动脉粥样硬化早期病变中的分布 [J]. *解剖学杂志*, 2003, **26** (3): 222-225.
- [6] Bobryshev YV, Lord RS. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune-inflammatory reaction [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, **37** (3): 799-810.
- [7] Inaba K, Inaba M, Romani N, et al. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor [J]. *J Exp Med*, 1992, **176** (6): 1693-702.
- [8] Romani N, Guner S, Brang D, et al. Proliferating dendritic cell progenitors in human blood [J]. *J Exp Med*, 1994, **180**: 83-93.
- [9] 李传昶, 胡大军, 杨天伦, 等. 严重冠心病患者血清碱性成纤维细胞生长因子与冠状动脉侧支循环的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (10): 887-890.
- [10] Weiss M, Schlichting CL, Engleman EG, et al. Endothelial determinants of dendritic cell adhesion and migration: new implications for vascular diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 1817-823.
- [11] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115-126.
- [12] Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells [J]. *Circulation*, 2002, **106** (23): 2888-893.
- [13] Mulhaupt F. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, **59** (3): 755-766.
- [14] Chatzizisis YS, Jonas M, Beigel R. Attenuation of inflammation and expansive remodeling by Valsartan alone or in combination with Simvastatin in high-risk coronary atherosclerotic plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2009, **203** (2): 387-394.
- [15] Wang TD, Cheng WJ, Lin JW, et al. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles [J]. *Atherosclerosis*, 2003, **170** (2): 315-323.
- [16] Rallidis LS, Hamodrakas ES, Fountoulaki K, et al. Simvastatin exerts its anti-inflammatory effect in hypercholesterolaemic patients by decreasing the serum levels of monocyte chemoattractant protein-1 [J]. *Inter J Cardiol*, 2008, **124** (2): 271-272.
- [17] Kleemann R, Princen HM, Emeis J, et al. Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect in APOE*3-leiden transgenic mice [J]. *Circulation*, 2003, **108** (11): 1368-374.
- [18] Waechter T, Damas JK, Gullstad L, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor B downregulate chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (9): 1460-467.
- [19] Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F, et al. Statins as immunomodulators: comparison with interferon-1b in MS [J]. *Neurology*, 2002, **59** (8): 990-997.
- [20] Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, et al. Suppression of the functionally coupled cyclooxygenase-2/prostaglandin synthase as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in humans [J]. *Circulation*, 2003, **107** (11): 1479-485.
- [21] Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J]. *Circulation*, 2001, **103** (7): 993-999.
- [22] Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (2): 556-562.
- [23] Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al. Statin Prevents Tissue Factor Expression in Human Endothelial Cells [J]. *Circulation*, 2002, **105** (15): 1756-759.
- [24] 张丽丽, 戴秋艳. 辛伐他汀对血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16** (12): 943-947.
- [25] Liu M, Yin DH, Gui M, et al. Effects of Simvastatin on adiponectin and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Journal of Nanjing Medical University*, 2009, **23** (1): 46-49.

(此文编辑 文玉珊)